FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

729

ANNEE 1967

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie LEFEBVRE
née le 13 mars 1930 à Sallaumines (Pas de Calais)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE, DANS UNE FAMILLE, DE LA SEGREGATION DU CARACTERE D-- ET DE SON ASSOCIATION A UNE TRANSLOCATION CHROMOSOMIQUE

Président : Monsieur J. LEJEUNE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1967 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie LEFEBVRE
née le 13 mars 1930 à Sallaumines (Pas de Calais)

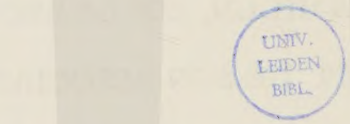
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE, DANS UNE FAMILLE, DE LA SEGREGATION DU CARACTERE D-- ET DE SON ASSOCIATION A UNE TRANSLOCATION CHROMOSOMIQUE

Président : Monsieur J. LEJEUNE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549003_0046

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR. . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR. . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		BENOIT P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE
Professeur de Génétique Fondamentale,

qui a bien voulu m'inspirer le sujet
et guider l'élaboration de cette étude,
et m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse ,

en témoignage de ma profonde reconnaissance .

A Monsieur le Professeur agrégé Charles SALMON
Directeur de Groupe de Recherches à
l'I.N. S.E.R.M.

qui m'a très obligeamment initiée aux
richesses sérologiques du système Rhésus

et au personnel de son laboratoire

qu'ils soient assurés de ma vive
gratitude.

Au Docteur Marie-Odile RETHORE
Maitre de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Au Docteur Roland BERGER
Chargé de Recherches au C.N.R.S.

qu'ils soient particulièrement remerciés pour leur bienveillant accueil et leurs précieux conseils.

A mes parents

qui furent toujours un exemple de droiture et de courage ,

A mon frère et à sa femme ,

A mes amis ,

en témoignage de mon affection .

A Madame DALLO secrétaire, et

à Madame LENNE, son assistante,

mes remerciements chaleureux et
amicaux pour leur excellent travail
et leur dévouement.

I N T R O D U C T I O N

La famille I.P. N° 1493 que nous étudions dans ce travail présente un double intérêt :

- 1) La coïncidence d'une translocation chromosomique exceptionnelle et d'un caractère rare du système Rhésus.

- 2) La présence d'un segment de chromosome Rh "silencieux" pour une partie de ce segment de chromosome correspondant aux zones C, E et ceci à l'état hétérozygote.

L'analyse de ce phénomène nous parait importante, car elle apporte de nouveaux documents sur le fonctionnement du matériel génétique.

- - - - - - -

GENESE DU PROBLEME

DESCRIPTION DE LA FAMILLE F...

L'étude systématique des groupes sanguins de la famille F. a été entreprise au laboratoire de Génétique fondamentale, à la suite de l'observation d'une translocation particulière chez un enfant malformé.

L'enfant, de sexe masculin, est suivi à la consultation de Monsieur le Professeur LEJEUNE depuis l'âge de 5 mois. Il est né le 23.2.1957, au terme de 8 mois. La grossesse avait été normale, la naissance s'est passée sans incident, (poids à la naissance : 2,300 kg), le cri a été immédiat. Cet enfant est le 2ème d'une fratrie de 4, dont les autres membres sont normaux et en bonne santé. Sa croissance et son développement ont été difficiles : il a eu plusieurs otites et rhinopharyngites, un oèdème subaigu du poumon . Il a dû être hospitalisé plusieurs fois.

Il a toujours été hypotrophique : à 8 ans, il pesait 17,500kg, et mesurait 111cm (chiffres normaux à cet âge : 24,0 $\pm$ 3 kg, et 117 cm $\pm$ 4,7 cm).

Il existe de nombreuses anomalies morphologiques ; décrites par le Pr. J. LEJEUNE, R. BERGER, M.O. RETHORE, Ch. SALMON, M. KAPLAN (1966)

L'analyse généalogique de cette famille ne relève aucune maladie constitutionnelle, mise à part une mucoviscidose chez un cousin germain (fils de II,7) (cf. arbre généalogique ci-après)

L'examen cytogénétique, pratiqué sur culture de sang, selon la microméthode habituelle du laboratoire du Professeur LEJEUNE, a donné les résultats suivants :
(la génération III, dans l'arbre généalogique, est celle du proposant) ; le proposant est le membre de la famille qui a été observé le premier.

- sujet III_{12} - Annie, soeur du proposant (I.P. N°1589) a un caryotype féminin normal : 46,XX.
- sujet III_{13}, Daniel, le proposant (I.P. N° 1493 et 1647): toutes les cellules examinées (sang et culture de peau selon la technique habituelle) possèdent 46 chromosomes, et portent un X et un Y. On constate l'absence d'un des éléments du groupe 19-20, remplacé par un chromosome ressemblant à un 17, mais dont le bras court serait un peu plus long que celui d'un 17 normal (cf. Fig. 1). Le caryotype s'écrit donc : 46, XY, Fq+.
- sujet III_{14} - le frère du proposant (I.P. N° 1588) Michel, a un caryotype mâle normal , 46, XY.
- sujet III_{15}, Francine, dernière soeur du proposant (I.P. N° 2.042) a un caryotype à 46 chromosomes, comportant 2 X.

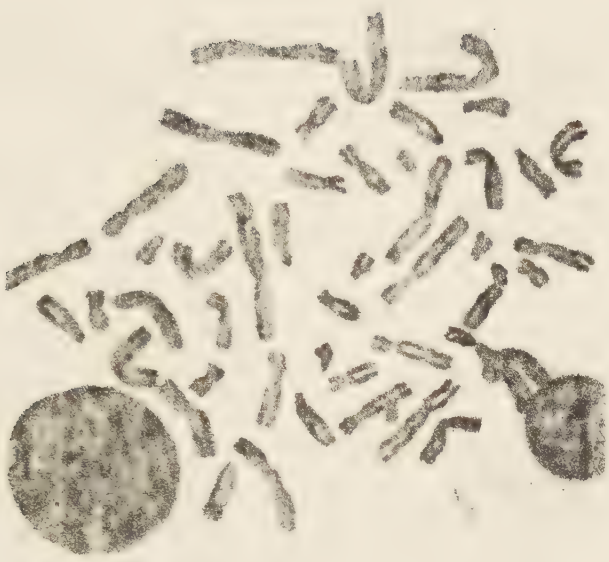


Fig. 1 - Cellule dispersée et caryotype de III_{13}

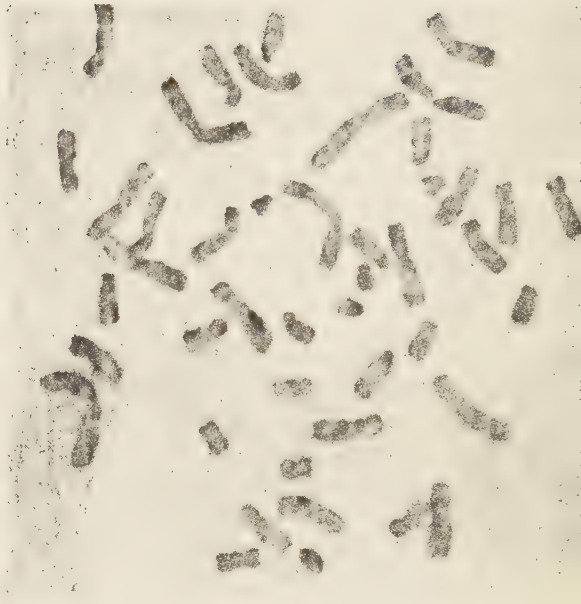
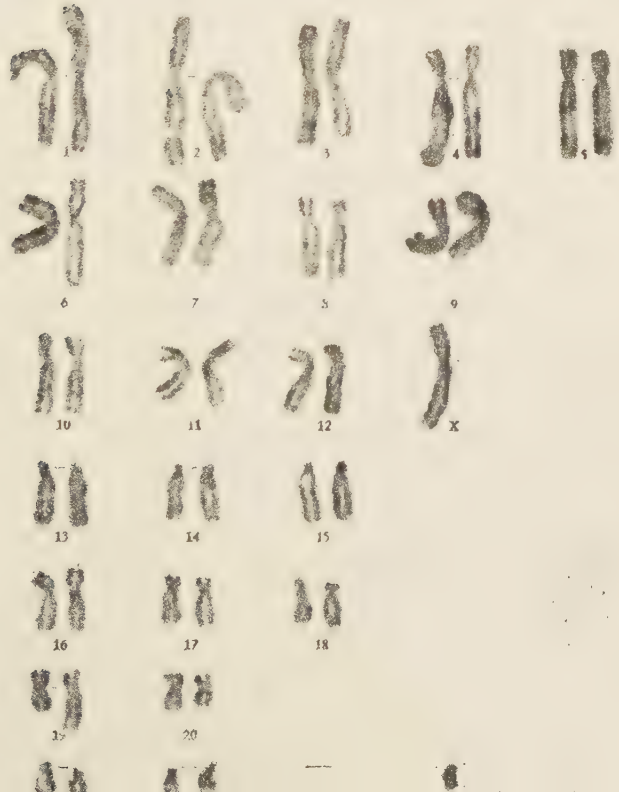


Fig. 2 - Cellule dispersée et caryotype de II_{9}



On remarque qu'un des éléments du groupe 19-20 est remplacé par un pseudo 17, analogue à celui de III_{13} . De plus, l'un des chromosomes moyens, probablement un 12, est remplacé par un acrocentrique de la taille d'un 13-15, portant un très petit bras court. Le caryotype est : 46,XX,t (Cp-; Fq+) (translocation équilibrée)

- Sujet II_9 : la mère du proposant (I.P. N° 1543) a un caryotype à 46 chromosomes, comportant 2 X, identique à celui de III_{45}: présence d'un pseudo 17, remplaçant un 19-20, et du "pseudo -D" remplaçant un moyen. Le caryotype est : 46, XX, t (Cp-; Fq+) . Ces deux derniers caryotypes sont interprétés comme une translocation équilibrée C∿F.
- Les sujsts I_1 , I_2 ; II_2, II_4 , II_5 , II_7 , II_8 et II_{10} ont des caryotypes normaux.

La combinaison C∿F + délé 12, observée chez II_9 représente très vraisemblablement une translocation équilibrée, puisque cette personne, de phénotype normal, transmet cette combinaison à sa fille III_{15}, elle aussi de phénotype normal. Comme le proposant III_{13} a reçu de sa mère le chromosome remanié C∿F et un élément normal de la paire 12, on peut en conclure que cet

enfant est trisomique pour la majeure partie du bras court du chromosome 12.

Il est à remarquer que l'étude systématique de ces cas de trisomie partielle pour des fragments de chromosomes moyens peut permettre d'aborder l'étude du contenu génétique de ces chromosomes.

C'est l'analyse systématique des groupes sanguins de cette famille, analyse faite au laboratoire du Dr. SALMON de l'hopital St Antoine, qui a soulevé le problème Rh, en révèlant une incompatibilité paradoxale : l'enfant III_{13} ne pouvait être, suivant les connaissances actuelles, le fils de sa mère ! En effet, III_{13} a un phénotype Rh : C+, c-, D+, E-, et e+.
Sa mère II_9 a le phénotype Rh suivant : C-, c+, D+, E-, et e+
Le génotype de l'enfant ne peut être expliqué ni par le génotype CDe/CDe, ni par le génotype CDe/Cde, puisque le phénotype de sa mère ne comporte pas C, mais seulement c.

Par ailleurs les hématies de l'enfant III_{13} sont agglutinables par les anticorps anti Rh incomplets, ce caractère révélant classiquement la présence d'un chromosome D - - , c'est à dire d'un chromosome exceptionnel, capable de produire l'antigène Rh standard; mais ni les antigènes C ou c, ni les antigènes E ou e . On verra plus loin dans la discussion comment

se présente le système sanguin humain Rh.

Mais si l'on explique cette apparente incompatibilité des groupes sanguins Rh de cet enfant et de sa mère par l'hypothèse que l'enfant et sa mère sont tous deux porteurs d'un exceptionnel chromosome silencieux, le "D --", la filiation est alors possible : le génotype de l'enfant est alors CDe/D -- , celui de sa mère est cDe/D -- . Il y aurait donc un chromosome "D --" à l'état hétérozygote.

Cette hypothèse a été confirmée par 2 moyens :

- d'une part, dans l'étude génétique de cette famille, il est apparu que l'existence d'un chromosome "D --" est compatible avec les phénotypes observés. Cette constitution D -- rend compte de l'apparente incompatibilité entre plusieurs membres de cette famille : I_1 avec II_1 , II_4 , II_5 , II_7 , II_9 , II_{10} , d'une part, puis de II_1 avec III_2 , II_4 avec III_4 , III_5, III_6.

- d'autre part, et ceci constitue une seconde preuve, on devrait trouver un excès de substance Rh standard chez chaque individu porteur de D -- . C'est ce qui a été observé : les hématies de ces sujets supposés D -- hétérozygotes sont agglutinables par les anticorps anti Rh standard, normalement non agglutinants. (Des résultats identiques ont été obtenus par deux laboratoires travaillant séparément, et avec des techniques différentes =

celui du Dr. SALMON à l'hopital St Antoine, et le "Medical Research Council" de Londres (Dr. RACE).

On peut donc conclure selon toute vraisemblance qu'un chromosome D -- est présent dans cette famille. Dès lors s'il s'agit vraiment d'un chromosome D --, on devrait observer une ségrégation mendélienne de ce caractère.

En faisant le compte, dans les trois familles D -- hétérozygotes connues et étudiées, à savoir celle de LAWLER à Londres, celle de HEIKEN à Stockholm, et la famille I.P. N° 1493 à Paris, des porteurs du chromosome D -- par rapport au nombre de ceux qui ne le portent pas, on constate que sur 76 personnes au total, 38 ont le D --, 38 ne l'ont pas (cf. le tableau ci-joint). On peut donc considérer que la distribution 1/2, 1/2 des hétérozygotes est retrouvée !

Il faut cependant reconnaitre que les premières études de ségrégation, basées en particulier sur les D -- homozygotes avaient fait apparaitre une distorsion de ce rapport 1 à 1. En effet, lorsqu'on examine les frères et soeurs des D -- homozygotes, on trouve un excès de D -- homozygotes, supérieur de 1/4 à la proportion attendue. En dehors des critiques formulées par BOETTCHER (Vox sanguinis,1964) on pourrait probablement expliquer cet excès par une sélection méconnue dans la récolte des

Famille I.P.1493 (Paris)			Famille H. (Londres)			Famille X de Stockholm		
Nombre de personnes	D -- présent	D -- absent	Nombre de personnes	D -- présent	D -- absent	Nombre de personnes	D -- présent	D-- absent
4	4		7	5	2	13	8	5
4	2	2	1		1	3	1	2
2	2		3	2	1	1		1
5	3	2	1		1	5	1	4
3	2	1	5	1	4	1	1	
2	1	1	1		1			
4	2	2	3	1	2			
			6	1	5			
			2	1	1			
24	16	8	29	11	18	23	11	12

Au total : nombre de personnes = 76

nombre de "D --" = 38

nombre de non "D--" = 38

échantillons - problème qui doit être envisagé dès qu'on étudie des caractères correspondant à des gènes de très faible fréquence dans les familles humaines. Il est évident qu'en raison même de la faible probabilité du recensement d'un phénotype D --, un sujet D --/D --, entouré de frères ou soeurs D --/D --, verra sa probabilité d'aboutir à l'échantillon étudié très supérieure à celle d'un sujet D --/D -- isolé, enfant unique ou unique sujet D -- d'une fratrie.

L'analyse génétique de la famille F. permet aussi de conclure à la ségrégation de la translocation C ~F et du caractère D -- : seuls les sujets II_9, III_{13} et III_{15}, sont porteurs de la translocation, alors que chez 15 autres on trouve aussi le D -- sans anomalie décelable du caryotype.

Discussion -

Il nous faut examiner maintenant l'intérêt de la connaissance de ce chromosome D -- pour la compréhension du système du groupe sanguin Rh chez l'homme . C'est un système de la plus extraordinaire complexité antigènes-anticorps qu'ont révélé les recherches sérologiques depuis la découverte des premiers groupes Rh par LANDSTEINER et WIENER en 1940, et qui ont d'importantes applications médicales.

La nomenclature utilisée pour la communication des résultats est basée presque entièrement sur les deux hypothèses classiques

concernant la génétique du système = l'une de WIENER (1963) l'autre de FISCHER et RACE (1962). Les antigènes Rh seraient produits par une série d'allèles multiples d'un gène dans l'hypothèse de WIENER. Dans celle de FISHER et RACE , hypothèse adoptée dans cette étude, les antigènes Rh seraient le produit de trois gènes étroitement liés, disposés en une séquence linéaire D, C et E (c et e sont respectivement antithétiques de C, E : c est produit par l'allèle c de C, et e est produit par l'allèle e de E) . L'existence d'un antigène d a été présumée, mais cet antigène n'a jamais été mis en évidence.

a - Le complexe des gènes Rh pourrait donc être, selon ce schéma, assemblé de huit manières différentes. Or il y a trois ordres de fréquence avec lesquels ces complexes de gènes apparaissent dans la population anglaise : en effet sont fréquents = Dce, dcE, dCe et DCE; et très rares sont les combinaisons dCE. FISHER et RACE ont suggéré que les combinaisons peu fréquentes pouvaient se maintenir par échange de chromatides entre les trois combinaisons les plus fréquentes. Mais il a été jusqu'ici impossible d'obtenir un nombre suffisant d'arbres généalogiques pour prouver directement l'hypothèse d'une liaison aussi étroite, et les résultats de différents travaux à ce sujet n'ont pas permis de conclure à l'exactitude quant à cette théorie de recombinaison entre facteurs très

proches. Cependant, en 1965, STEINBERG a rapporté un cas qui pourrait être le premier exemple reconnu d'une recombinaison à l'intérieur de ce système.

D'autres allèles des loci (ou gènes) Rh ont été révélés par différentes études :

D^u en 1946 par STRATTON

C^w en 1946 par CALLENDER et RACE

C^u en 1948 par RACE et al.

C^x en 1954 par STRATTON et RENTON

E^w en 1955 par GREENWALT et SANGER

E^u en 1950 par CEPELLINI et al.

e^s en 1960 par SAYER et al.

e^i en 1961 par LAYRISSE

Cependant à l'exception de D^u et C^w, tous les allèles sont rares dans les populations caucasiennes, et les anticorps spécifiques démontrant les antigènes D^u, 6^u, E^u et e^i n'ont pas été trouvés. Ils n'ont que certaines des réactions attendues des antigènes ordinaires.

Des antigènes composés ont été démontrés par l'isolement d'une série d'anticorps :

anti ce en 1953 par ROSENFIELD et al.

anti - ce en 1958 par ROSENFIELD et HABER

anti - Ce^s en 1955 par De NATALE et al.

anti DC en 1958 par ALLEN et TIPETT

anti CE en 1961 par TIPPETT et al.

anti CE en 1965 par KEITH et al.

Les travaux de UNGER et WIENER en 1950, de UNGER et al. en 1959, SACKS et al. en 1959, TIPPETT et SANGER en 1962, SUSSMAN et WIENER en 1964, UNGER en 1964 ont établi qu'il est possible de subdiviser les antigènes D; ceux de VOS et KIRBE en 1962, les antigènes E; ceux de SHAPIRO en 1960 et 1964, les antigènes e. Des études sur le caractère "cistron" du complexe Rh ont été faites à partir de ces observations (HEIMBOLD, 1959 - HACKEL en 1961 - YOKOYAMA et al. en 1961 - BOORMAN et LINCOLN en 1962; RACE et SANGER en 1962.) Un essai de test "cistron" a été effectué par RACE et SANGER en 1962; de cet essai ils ont conclu que C et E peuvent être dans le même "cistron".

b - Très importants en théorie pour l'interprétation génétique du système Rh, bien que peu fréquents, des types Rh ont été rencontrés dans lesquels certains ou la totalité des gènes attendus sont absents ou donnent des réactions faibles. Ils sont caractérisés par une incapacité totale ou réduite de produire les antigènes C, ou c, E ou e. Ce sont des gènes silencieux. Le premier type en a été décrit par RACE et al. en 1950. On a admis que le proposant était homozygote pour un complexe de gène rare qui a reçu le symbole D --, car il ne produisait aucun antigène détectable C, c, ou E, e.

Successivement, d'autres exemples ont été rapportés (voir la liste détaillée donnée par RACE et SANGER en 1962).

Puis le complexe D -- a aussi été rencontré à l'état hétérozygote (HENNINGSEN en 1957; BROMAN et HEIKEN en 1952; LAWLER et MARSHALL en 1962; HEIKEN et GILES en 1965, 1966) . On a d'abord considéré une très petite délétion du chromosome Rh comme responsable de ce complexe, - cf. BOETTCHER, in Vox Sanguinis,1964 - après avoir éliminé un certain nombre d'autres explications du phénomène. Mais depuis, on a observé qu'il y avait un haut coefficient de consanguinité parmi les parents des individus homozygotes pour le complexe D --, et aussi que les frères et soeurs des proposants étaient plus souvent D --/D -- qu'on ne s'y serait attendu. RACE et SANGER (1960-1962) ont suggéré que ce fait pourrait indiquer un rôle joué par des gènes mutationnels "complémentaires" dans la régulation de ce groupe.

Deux complexes de gènes, avec une expression antigénique affaiblie, diminuée, ont été trouvés en relation avec la détection des antigènes composés DC et CE, autrement dit = d (C) (e) (ALLEN et TIPPETT)(voir aussi LEVINE et al. 1961) et d (C) (E) (TIPPETT et al. 1961), les parenthèses représentant la faiblesse des antigènes correspondants. ROSENFIELD et al. (1960) ont trouvé un autre complexe de cette catégorie, D (C) (e) chez des noirs américains. Il

a été montré que ce complexe n'est pas l'exclusivité des noirs, mais se trouve aussi parmi les caucasiens (BOOEMAN et al. 1963). METAXAS et METAXAS-BUHLER en 1961 ont détecté un complexe de gènes caractérisé par le fait qu'il produisait des antigènes c et e faibles.

Enfin le complexe de gènes - - -, ou d - - dans l'état hétérozygote a été suggéré comme étant responsable dans trois exemples indépendants d'incompatibilité apparente entre mère et enfant homozygotes rapportés par HENNINGSEN en 1958, PROKOP et SCHNEIDER en 1960, et BOORMAN et ~~al~~ HEIKEN. Une aborigène australienne, sans antigènes Rh détectables, a été décrite par VOS et al. en 1961, qui ont supposé que cette personne était homozygote pour le complexe - - - . Un second exemple similaire a été décrit par LEVINE et al. en 1964; mais dans ce cas il semble qu'un tout autre mécanisme soit responsable de l'absence d'antigènes : les parents du proposant, qui était apparemment ---/ ---, appartenaient respectivement au phénotype CCDee et CcDee, mais tous les antigènes présents dans leurs érythrocytes montraient une activité diminuée. Il en était de même pour l'enfant du proposant qui était CcDee, et beaucoup d'autres membres de la famille. En 1965, l'article de LEVINE à propos de cette famille présente une analyse des antigènes Rh et LW et donne une explication théorique du mécanisme génétique responsable des différentes expressions de l'antigène Rh trouvées parmi les membres de la famille,

et de l'absence complète de Rh et de LW chez la proposita (LW est l'appellation choisie pour l'antigène "D-like" par LEVINE et al). Or il a été établi que les gènes Rh et LW ségrégent séparément l'un de l'autre (LEVINE et al. 1963, SWANSON et MATSON,1964). LEVINE et al (1964) ont considéré qu'il y avait plus qu'une coincidence dans le fait que les deux seuls porteurs de Rh "nul" ou ---/--- connus étaient LW négatifs. Leur hypothèse est que les deux systèmes exigent le même précurseur pour produire l'expression normale du phénotype, et que pour que les deux systèmes Rh et LW s'expriment, il faut qu'une quantité suffisante de précurseur soit disponible. En effet, l'étude de la famille de la proposante Rh "nul" a montré qu'elle avait transmis des gènes Rh capables de s'exprimer, et qu'elle avait elle même des parents ayant des antigènes Rh capables de s'exprimer. L'idée de LEVINE est donc qu'elle a reçu en double dose un gène correspondant à un système indépendant du Rh, mais fabrication quant le substrat sur lequel agira le gène Rh; il appelle X ce système, avec deux allèles X_1 et X_o (X_o étant un gène mutant amorphe). La proposante, homozygote, X_o X_o, est incapable de produire le substrat. Les chromosomes Rh ne peuvent donc fonctionner; au contraire ses parents ont X_1 X_o, et aussi certains de ses frères et soeurs, ils produisent une quantité de substrat inférieure à la normale, cependant suffisante pour que les gènes Rh puissent produire des antigènes qui

paraissent déprimés (affaiblis ou diminués).

Un schéma des voies de la biosynthèse avec une séquence de gènes Rh agissant sur une substance précurseur a été suggéré en 1964 par BOETTCHER qui n'avait pas eu connaissance de l'étude de LEVINE et al. Cependant son hypothèse concernant l'origine des déviations de groupe Rh a pu être élargie pour inclure le système LW également. BLETTCHER suppose que trois loci adjacents, D, C, E, contrôlent chacun la spécificité d'une seule enzyme. Les enzymes déterminées spécifiquement par les gènes sur un chromosome sont, dans l'espace, disposées de manière contigüe, et agissent de telle manière que chaque enzyme ajoute une nouvelle spécificité à la substance, l'enzyme C étant sous la dépendance de l'action de l'enzyme D et l'enzyme E dépendant de celle de l'enzyme C. Ainsi, si une mutation se produit quelque part au long de ce cheminement, il en résulte un blocage, et le reste de la structure antigénique ne sera pas exprimée dans le phénotype. Les travaux de HARTMAN et SUSKIND en 1965 ont montré que la diminution de l'activité enzymatique résultant d'une mutation peut être complète (absence totale d'enzyme) ou partielle : le résultat est la formation d'une enzyme modifiée qui a un degré d'activité limité. La théorie de BOETTCHER peut donc expliquer même les complexes de gènes produisant des antigènes d'expression affaiblie. Cette conception offre aussi une explication du renforcement des réactions de l'antigène D observé chez les individus possèdant

les complexes de gènes D --, D (C^W) -, D (c) -, D (C) (e).

La supposition fondamentale de BOETTCHER était que les substances du groupe sanguin Rh sont des complexes de carbohydrate-polypeptide comme les substances ABH; on sait très peu de choses, cependant, sur la nature chimique des substances antigéniques Rh (voir PROKOP et UHLENBRUCK, 1963).

Des indications selon lesquelles des gènes suppresseurs récessifs peuvent influer sur l'action des complexes Rh ont été obtenues par DUNSFORD et TIPPETT (cité par RACE et SANGER en 1962) et GILES et BEVAN en 1964. Plus récemment, une mutation influant sur l'expression antigénique du complexe DcE a été trouvée par HEIKEN et GILES (1966).

En résumé, on connait au système Rh humain quatre types de chromosomes :

1 - Le chromosome produisant l'antigène Rh standard, se caractérisant par cinq zones contigües d'activité = D, G, C ou c, Ce ou ses assimilés, E ou e.

2 - Le chromosome ne produisant pas l'antigène D, comporte aussi cinq zones dont la première est totalement silencieuse, puis G, puis c ou C rarement, ce ou rarement cE, et e, ou rarement E (c'est le groupe Rh-)

3 - Le chromosome D -- rencontré dans la famille I.P.N°1493 peut être considéré comme l'inverse du chromosome ne produisant pas

le gène Rh standard. Il comporte une seule zone productrice qui correspond à la zone silencieuse du chromosome Rh-, c'est à dire qu'il produit l'antigène Rh (et l'antigène G), mais est silencieux ensuite.

Il existe d'ailleurs des chromosomes dont le silence dans cette zone n'est pas total, et qui produisent une petite fraction d'antigène C, ou des antigènes composés, d'antigène e ou E, et ceci de manière dégressive, dont les plus importants sont :

r^M où G, C, et E sont affaiblis

r^L où C et e sont affaiblis

R^N où C et e sont affaiblis

4 - Enfin il existe un type tout à fait différent de silence chromosomique qui est alors total, concernant les zones D, G, C, Ce et E, réalisant, à l'état homozygote le phénotype Rh "nul". Ce type ne produit aucune espèce de substance Rh détectable.

L'explication de ce silence total est entièrement différente de celle du silence partiel du type D --, puisque pour le Rh "nul", il y a absence de substrat.

La famille F. démontre en effet que le silence du chromosome D -- est lié à un chromosome. Il s'agit ici d'une mutation particulière d'un segment de chromosome humain. Le fait que l'on puisse observer un chromosome produisant seulement Rh standard et rien

d'autre peut être en faveur de l'idée que le matériel génétique du segment Rh fonctionne de D vers C vers E, c'est à dire que la zone D produirait une enzyme qui ~~après~~ agira ensuite sur la zone C, puis de la même manière pour la zone E. On aurait ainsi une activité séquentielle d'une activité chromosomique produisant une série d'enzymes destinées à la conversion de plus en plus élaborée d'un même substrat. Cette conception est similaire à celle qui a été élaborée pour les systèmes Rh et ABO. Elle permet en particulier d'expliquer pourquoi le chromosome D -- produisait un excès de substance Rh standard : c'est l'absence d'enzyme empêchant la formation du substrat qui explique le silence ultérieur. Cette conception est analogue à celle du groupe O où la substance H se trouve totalement intacte par l'absence de gène A ou B. En quelque sorte ce segment chromosomique dans la zone C, Ce, ou E, aurait un comportement analogue à celui qu'il est classique d'admettre pour l'antigène O, et cette conception est vraie pour le chromosome ne produisant pas le gène Rh standard.

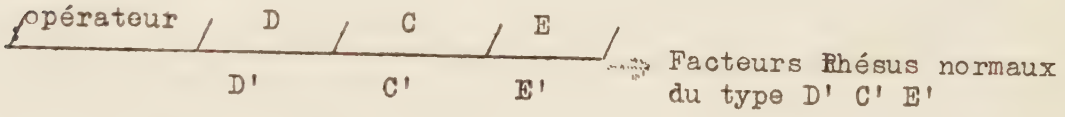
Rapports avec la théorie de l'opéron -

Le schéma dès maintenant classique de l'opéron (JACOB et MONOD,1961) doit être évoqué à propos de cette conception séquentielle de l'activité d'un système génétique.

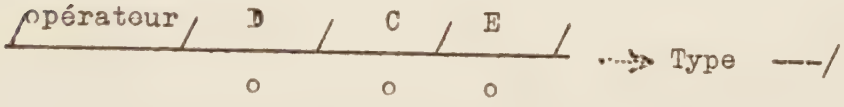
Si l'on assimilait le gène Rhésus à une succession de gènes de structure (pour les facteurs D, C et E dans l'ordre), et si l'on supposait cet ensemble commandé par un opérateur, les deux conceptions classiques, celles de WIENER et celle de RACE, seraient deux expressions différentes d'une même possibilité.

Dans une telle hypothèse, le caractère D -- pourrait être déterminé, non par une perte définitive des gènes de structure C et E, mais par une lecture anormale de ceux-ci.

Opéron Rhésus



Blocage de l'opérateur



On sait en effet, ainsi que le discute GROUCHY (1964), que l'interruption de lecture peut être génétiquement contrôlée, dans certains cas, que seule la partie de l'opéron jouxtant l'opérateur peut être lue, alors que les gènes de structure ultérieurs

restent silencieux. Un modèle de ce type s'accorderait avec le fait déjà cité qu'un sujet ---/--- puisse cependant transmettre sa descendance une information utilisable sur les caractères D.C.E. que lui même ne peut exprimer.

Il est actuellement impossible de trancher définitivement entre les différentes interprétations qui viennent d'être proposées. Il apparait clairement cependant que l'analyse fine du fonctionnement du système Rhésus se heurte à des problèmes d'une grande importance dépassant de fort loin le seul aspect sérologique.

Schéma de l'opéron Rhésus -

opérateur / gène D / Gène C / Gène E /

..... ARN messager

Type Rhésus classique D C E

Blocage de l'opérateur

opérateur / gène D / Gène C / Gène E /

pas d'A R N messager formé

type Rhésus --- /

Interruption de lecture

opérateur / Gène D / Gène C / Gène E /

interruption de lecture

seul l'A R N messager correspondant à D est formé

Type Rhésus D --/

Discussion -

L'association, dans la famille F., de la translocation Cp-; Fq+,(la seule connue de ce type) avec le caractère très particulier du facteur D -- du groupe Rhésus fait poser une double question :

1° - cette association est-elle fortuite ?

2° - sinon, qu'elle en est la cause ?

I - L'extrême rareté de la translocation en cause et du caractère D --, suggère que la coincidence de ces deux particularités est fort improbable, ceci ne veut pas dire qu'elle soit absolument impossible.

Or, à partir de semblables coincidences familiales de caractères érythrocytaires rares et de remaniements chromosomiques signalés par plusieurs auteurs (CHOWN et coll. en 1963) (SIMMONS et coll. en 1965) il a été fait des analyses poussées. Ces analyses ne permettent pas d'exclure l'hypothèse d'un biais statistique, dû à la recherche toute particulière de tous les groupes analysables dans ces familles exceptionnelles. CHOWN, par exemple, a critiqué la valeur statistique de ces coincidences. Seule l'accumulation de données nouvelles permettra de trancher cette question.

II - Si cette association n'est pas fortuite, on pourrait supposer que le caractère D -- est en relation avec un remaniement

chromosomique non décelé cytologiquement; l'association résulterait alors d'une "aneusomie de recombinaison" (LEJEUNE et BERGER,1965): il s'agit d'un mécanisme particulier de déséquilibre génique, résultant d'un processus méiotique normal, sans malségrégation, c'est à dire ne donnant pas de gamètes déséquilibrés, et sans changement morphologique des éléments remaniés.

La grande majorité des translocations actuellement connues chez l'homme se ramène aux types les plus simples : fusion centrique des chromosomes, ou translocation terminale, qui ne nécessitent que deux cassures pour se produire. Dans ce type de remaniement, les échanges de chromatides entre les éléments remaniés ne modifient pas leur structure génique. Mais si le remaniement comporte trois points de rupture, une recombinaison méiotique normale en dehors de toute malségrégation peut produire des gamètes déséquilibrés. Les remaniements peuvent porter sur une seule paire chromosomique ou entre chromosomes non homologues (c'est ce dernier cas qui se produit dans la famille F.) Or, l'existence même des deux observations rapportées par LEJEUNE et BERGER permet d'envisager un mécanisme théorique des aneusomies de recombinaison dans la descendance des hétérozygotes de structure. Ce mécanisme joue peut être un rôle important en génétique humaine. Il pourrait notamment rendre compte de nombreuses anomalies constitutionnelles apparaissant à répétition dans la descendance de certains couples, sans dommage chromosomique

décelable, et sans cause génétique évidente. Dans le cas de la famille F. les limites du remaniement chromosomique pourraient intéresser le système Rhésus, ce qui expliquerait la présence simultanée des deux particularités, notamment chez II_9, et III_{15} .

S'il en était ainsi, il se pourrait que les relations de liaisons entre certains gènes et le groupe Rh fussent anormales dans cette famille. Une telle analyse n'a pu malheureusement être menée à bien.

CONCLUSION -

Une revue de la littérature permet tout d'abord de discuter la nature génétique des mutations de type D --.

Il apparait que si l'on considère le complexe Rhésus comme un cistron complexe, comportant dans l'ordre les caractères D, G, C et E, les deux nomenclatures ; celle de WIENER , et celle de FISHER RACE constituent des définitions convergentes, bien que fondées sur des hypothèses différentes.

La prise en considération de la théorie de l'opéron de JACOB et MONOD permet enfin de considérer que certaines mutations "silencieuses" pourraient ressortir d'un trouble de transmission de l'information génétique.

L'éventuelle corrélation entre la translocation observée

dans cette famille, et la particularité D -- ne peut être affirmée. Si l'extrême rareté de ces deux conditions fait supposer que leur association n'est peut être pas fortuite, il est impossible d'administrer la preuve d'une telle assertion.

Il faut cependant considérer qu'un remaniement de structure, prèsent chez l'ancètre de cette famille, bien qu'indécelable cytologiquement, pourrait être la cause de la translocation secondairement apparue dans sa descendance (aneusomie de recombinaison). S'il se trouvait que les limites du remaniement primaire aient intéressé le système Rhésus, la présence simultanée des deux particularités serait expliquée.

Il est évident qu'une telle hypothèse ne peut être actuellement ni infirmée, ni confirmée, et qu'elle représente seulement une modalité de raisonnement.

En conclusion, cette famille nous paraît apporter une nouvelle démonstration de l'intérêt des études comparées, cytologiques et sérologiques. L'accumulation d'observations du même type permettra seule d'estimer l'intérêt des considérations structurales évoquées ci-dessus.

I.

M. (décédé.)

II

III

G.

1 — Madeleine.
19. V. 1916.
O, NSs, Mi(a-), P_1,
cDE/-D-, C^w,
K-, k+, Kp(a-b+)
Le(a-b+), Inv(-1,-2)
Fy(a+), Jk(a+), ISF(-1)
Lu(a-), Hp 2.2.,
Gm(1,2,4,8,10,11,12)

2 — Georges.
XI. 1917.
A_1, MSs, Mi(a-), Mg-, P_1
cde/CDe, e+, C^w
K-, k+, Kp(a-),
Le(a+b-), Fy(a+), Jk(a+)
Lu(a-), Xg(a+), Do(a+)
Hp 2.2, Inv(1-a-)
Gm(a+b+x+f+c-)

3 — Yvonne
O, MNSs, Mi(a-), Mg-, P_1,
CDe/cde, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-),
Xg(a+), Do(a-), Hp 2.2.,
Gc 2.1., Inv -1,-2, ISF+,
Gm 1,-2,4,-6,8,10,11,12,18.

4 — Marcel.
VII. 1921.
O, MNSs, Mi(a-), Mg-,
P_1, c e/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), Fy(a+),
Jk(a-), Lu(a-)
Xg(a-), Do(a+)
Hp 2.2., Inv.(-1,-2)
Gm -1,-2,4,-6,11,12.

1 — Lucien
5. XI. 1940
O, MNSs, Mi(a-), P_1,
CDE/cDE, C^w,
K-, k+, Kp(a-)
Le(a-b-),
Fy(a+), Jk(a-),
Lu(a-), Xg(a-), Do(a+)
Hp 2.2., Inv(-1,
Gm(1,-2,4,10,12)

2 — Josiane
21. XII. 1943
O, MNss, Mi(a-), P_1,
cDE/-D-, e-, C^w
K-, k+, Kp(a-)
Le(a-b+),
Fy(a+), Jk(a+),
Lu(a-), Xg(a+), Do(a+),
Hp 2.2., Inv(-1
Gm(1,2,4, 10, 12,

3 — Huguette
O, MNss, Mi(a-), Mg-,
P_1, CDe/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b-), Selele
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-),
Xg(a-), Do(a-), Gc -,
Hp 2.2., Inv -1,-2
Gm 1,-2,4,-6,8,10,11,12,18.
ISF-

4 — Liliane
O, MNss, Mi(a-), Mg-, P_1,
cde/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a+),
Le(a+b-), seLe,
Fy(a+), Jk(a-), Lu(a-)
Xg(a-), Do(a+), Hp 2.2.,
Inv -1,-2, ISF-
Gm 1,-2,4,-6,8,9 11,12,18.

5 — Daniel
O, MNss, Mi(a-), Mg-, P_1,
CDe/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-)
Xg(a-), Do(a+), Hp O,
Gc 1.1, Inv-1, -2,
Gm 1,-2,4,-6,8,10,11,12,18.
ISF-

6. — Jean-Claude
O, NSs, Mi(a-), Mg-, P_1,
CDe/cde, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a+b-), seLe,
Fy a+, Jk(a-), Lu(a-),
Xg(a+), Do(a+), Hp 2.2
Gc -, Inv -1,-2, ISF-
Gm 1,-2,4,-6,8,10,11,12

Augus
46
A1, MNSs
CDe/-D
K-, k+,
Le(a-b-
Fy(a-),
Lu(a-), X
Hp. 2. 1
Gm(a+b+
ou: 1,2,

ine (1895)
xx.
, Mi(a-), P1,
-, e+, C^w,
-p (a-),
Se le le,
Jk(a-b+), Inv (1.2)
(a+), Do(a+),
Gc 1.1.,
+e+f+c-)
, 8, -6, -11, 12

5
Fernand (1928)
46 XY
A1B, MNSs, Mi(a-), P1,
cde/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), Fy(a+), Jk(a+)
Xg(a-), Do(a+), Lu(a-),
Inv (-1, -2), Hp 2.2
Gm (a+b+x+f+c-)
mi: 1, 2, 4, -6, , 11, 12.

6
Gilberte
A1, NSs, Mi(a-), Mg-,
P1, CDe/cde, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-)
Xg(a+), Do(a+), Hp 2.1,
Inv. 1, 2, ISF-
Gm 1, -2, 4, -6, 8, 10, 11, 12, 18

7
Désiré. 1931.
A1B, MSs, Mi(a-), P1,
cde/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), Fy(a+), Jk(a+),
Lu(a-), Xg(a-), Do(a+)
Hp. 2. 1, Inv -1, -2. (1-a)
Gm (a-b+2-f+c-)
mi: -1, -2, 4, -6, 11, 12.

7.
Patricia (1950)
B, Nss, Mi(a-), P2
cde/-D-, e+, C
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-
Xg(a-), Do(a+), Hp
Inv -1, -2, ISF-,
Gm -1, -2, 4, -6, 8, 10,

8
Martine (1951)
A1, MNSs, Mi(a-), Mg-,
P2, cde/cde, e+, C^w,
K-, k+, kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-),
Xg(a-), Do(a+), Hp 2.2.,
Inv -1, -2, ISF-
Gm 1, 2, 4, 8, 10, 11, 12.

9
Liliane (1953)
A1, MNSs, Mi(a-), Mg-,
P1, CDe/cde, e+, C^w,
K, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-),
Xg(a-), Do(a+), Hp 2.1.
Inv 1, 2, ISF-,
Gm -1, -2, 4, -6, 8, 10, 11, 12.

10
Hélène (1956)
B, NSs, Mi(a-), P1,
cde/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-),
Xg(a-), Do(a+), Hp 2.2.,
Inv 1, 2, ISF-
Gm 1, 2, 4, -6, 8, 10, 11, 12, 18

11
Jocelyne (1960)
A1, MNSS, Mi(a-), Mg-, P1,
CDe/-D-, e+, C^w,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-),
Xg(a-), Do(a+), Hp 2.2.,
Inv 1, 2, ISF-
Gm 1, 2, 4, -6, 8, 10, 11, 12, 18.

12
Annie (19
A1, MNSs, Mi(a-)
P1, CDe/cde, e
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeL
Fy(a-), Jk(a+ b+)
Lu(a-), Hp 2.1, Gc
Inv (-1, -2) I
Gm (a-b+x-e+
mi: -1, -2, 4, 8, -11,

2 Jo sé (1893)
A1,B, M:SS, Mi(a-), P1,
ede/c de, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b>+), SeLe,
Fy(a+), Jk(a+), Lu(a-)
Xg(a-), Do(a-), Inv(1-a-) (-1,-2)
Grm(a-b>+x-e+f+c-)
m:-1, -2, 4, 8, -6, 11, 12.

8 Alain (1931). 46,XY.
O, MNSs, Mi(a-), Mg-, P2,
CDe/CDe, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-), Inv(1-a-) (-1,-2)
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a-), Jk(a+b+), I+
Lu(a-), Hp 2.2, Gc 1.1,
Grm(a+b+x-f+e+) m: 1, -2, 4, 8, 10, 12

9 Fernande (1935) 46, XX, t(Cp-; Fq+) (translocation)
A1, MSs, Mi(a-), Mg-,
P1, cde/-D-, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-)
Le(a-b-), SeLe
Fy(a-), Jk(a+b+), Inv(1-a-) (-1,-2)
Lu(a-), Xg(a+), I+,
Hp 2.1., Gc 1.1.
Grm(a-b+x-e+f+)
m: -1, -2, 4, 8, 11, 12.

10 46, XX.
Lucette (1935)
A1, MSs, Mi(a-), P1,
cde/-D-, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-)
Le(a-b-), Se Le,
Fy(a+), Jk(a+b+)
Lu(a-), Xg(a+), D o(a+)
Hp. 2.1, Gc 1.1., Inv(1-a-) (-1,-2)
Grm(a+b+x+e+f+ c-)
m: 1, 2, 4, -6, 8, 11, 12.

11 J.

46, XX

13 trisomie 46, XY, Fq+
Daniel (23.2.1957)
A1, MNss, Mi(a-), Mg-,
P2, CDe/-D-, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), Fy(a-), Lu(a-)
Jk(a+b+), SeLe, I+
Hp 2.1., Gc 1.1., Inv(1-a-) (-1,-2)
Grm(a+b+x-e+f+)
m: 1, -2, 4, 8, 11, 12

14 46, XY
Michel (1962)
A1, MNSs, Mi(a-), Mg-
P2, cde/CDe, e+, C^W
K-, k+, Kp(a-),
Le(a-b+), SeLe,
Fy(a-), Jk(a-b+)
Lu(a-), I+, Inv(1-a-) 1,-2
Hp (2.2.), Gc. 1.1.,
Grm(a-b+x-e+f+)
m: -1, -2, 4, 8, 11, 12.

15 46, XX, t(Cp-; Fq+) (translocation)
Francine (1965)
A1, MNss, Mi(a-), Mg-
P2, CDe/-D-, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-),
Fy(a-), Jk(a+)
Lu(a-)

16 Sylvie
A1, MSS, Mi(a-), Mg-,
C e/-D-, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-), Inv -1,-2
Le(a-b+), Xg(a-),
Fy(a-), Jk(a+), Lu(a-)
Hp 2.1, Gc 1.1.,
Grm(-1,-2,4,-6, ,11,12)

17 Brigitte
A1, MSI, Mi(a-), Mg-,
P1, C e/-D-, e+, C^W,
K-, k+, Kp(a-), Inv(-1,-2)
Le(a-b+), Xg(a+),
Fy(a+), Jk(a-), Lu(a-),
Hp 2.2., Gc 1.1.,
Grm(-1,-2,4,-6, ,11,12)

BIBLIOGRAPHIE

BOETTCHER B. - The Rh "Deletion" Phenotypes and the information they provide about the Rh Genes
Vox Sang. 9, 641-652 (1964)

CHOWN B, LEWIS M., KAITA H. - A typical duffy inheritance in three Caucasian families : a possible relation-ship to mongolism
Am. J. Hum. genet. 14, 301-308 (1962)

de GROUCHY - Les acides nucléiques et l'information génétique -
Revue du Praticien, 15, spécial IV - 7 déc.1965

HEIKEN A., RASMUSON M. - Genetical studies on the Rh blood group system.
Hereditas - 55, 2-3, 198-212 - 1966

HEIKEN A., GILES C. -
A study of a family possessing the Rh Gene complex D -- in the heterozygous state.
Acta Genet. Basel 16, 155-161 - 1966

KAPLAN M., GRUMBACH R., FISCHGRUND A. , FERRAGU O.
Trisomie partielle pour le bras court du chromosome 12.
Sem. Hop. Paris Ann. Pediat. 42/40 - 2329-2338 - 1966

LAWLER S.D., MARSHALL R.
Apparent exclusions of parentage explained by -D- Proceedings of the 2nd Intern. Congress of Human Genetics - Rome 61

LAWLER S.D., MARSHALL R.
A serological study of -D- Heterozygotes in the same family.
Vox sang. 7, 305-314

LEJEUNE J. -
Les remaniements de structure -
in Les chromosomes humains - TURPIN R. et LEJEUNE J.
1 vol. Gauthier Villars Edit. Paris 1965

LEJEUNE J., BERGER R.
Sur deux observations familiales de translocations complexes.
Ann. Génét. 8, 21-30 - 1965

LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O., SALMON Ch. KAPLAN M.
Translocation C_C F familiale déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12.
Ann. de Génét. Vol. 9, N° 1, 12-18

LEVINE P., CELANO M.J., FALKOWSKI R., WHITE CHAMBERT J., HUNTER D.B. ENGLISH C.T.
A second example of ---/--- or Rh null blood
Transfusion, 1965, 5/6 - 492-500

RACE R.R., SANGER R.
Blood groups in Man. - 4th Ed. Philadelphia Pa. F.A.Davis & C° - 1962

SIMMONS R.T., BAIKIE A.G., GARSON O.M. -
A typical Duffy blood group inheritance and chromosome abnormalities -
Nature (London) 207, 1418-1419

Vu le Président de Thèse

Professeur J. LEJEUNE

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.